193
Lane Medical Libr

Aus der Universitäts-Hautklinik zu Giessen
Direktor: Prof. Dr. Jesionek

Über die durch das Lagern der Sera bedingten Reaktionsschwankungen bei der Citochol- und Lentocholreaktion

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

eingereicht von

Karl Kolb
aus Giessen

Giessen 1930

Buchdruckerei Heinrich Ritter, Grünberg (Hessen)

Aus der Universitäts-Hautklinik zu Giessen
Direktor: Prof. Dr. Jesionek

Über die durch das Lagern der Sera bedingten Reaktionsschwankungen bei der Citochol- und Lentocholreaktion

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

bei der

Medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

eingereicht von

Karl Kolb
aus Giessen

Giessen 1930

Buchdruckerei Heinrich Ritter, Grünberg (Hessen)

Gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät zu Giessen.

Referent: Prof. Jesionek.

Vergleicht man die Ergebnisse der heutzutage zur Diagnose der Syphilis meist geübten Seroreaktionen miteinander, so ist man erstaunt, wie weit in vereinzelten Fällen die Resultate der verschiedenen Reaktionen voneinander abweichen können. Mit der Zeit wurde herausgefunden, dass es Sera gibt, die nach der Wassermann'schen Methode positiv, mit Flockungsreaktionen jedoch negativ reagieren und umgekehrt. Eine Anzahl von Fehlerquellen, die zu Fehlergebnissen führte, hat man durch Ausschalten der betreffenden Grundursachen weitgehend zu vermeiden verstanden. Vor allem gilt das für die durch eine mangelhafte Technik bedingten Fehlergebnisse. Wenn dennoch Divergenzen des Reaktionsausfalles bei Untersuchungen in verschiedenen Instituten beobachtet wurden, so lag das häufig an der Eigenart des Luetikerserums, durch Lagern Reaktionsveränderungen bei der später angestellten Wa R. vorzuweisen! Erst in den letzten Jahren hat diese auffällige Erscheinung stärkere Beachtung gefunden. Dass auch Flockungsreaktionen (Meinicke Reaktion III Mod.) nicht frei sind von dieser Art der Reaktionsschwankung, konnte erst kürzlich von Engelhardt gezeigt werden. Dabei verhalten sich die Reaktionen umgekehrt, d. h. die M. T. R. zeigt im Gegensatz zu der Wa R. bei gealterten Sera Tendenz zur Reaktionsabschwächung, während die Wa R. eine Reaktionsverstärkung erfahren kann. Dadurch bildet die M. T. R. eine willkommene Ergänzung der Wa R. insofern, als bei gemeinsamer Anstellung ein Fehlergebnis zu den grössten Seltenheiten gehören dürfte. Trotzdem muss man sich auf den Standpunkt stellen, dass mit keiner der bis jetzt angegebenen Methoden absolut sichere Ergebnisse erzielt werden können, und dass infolgedessen keine der bekannten Reaktionen für

sich allein imstande ist, den an sie gestellten Aufgaben vollkommen gerecht zu werden. Es ist andererseits psychisch für den Patienten und therapeutisch für den behandelnden Arzt von grösster Wichtigkeit über ein unbedingt verlässliches Resultat zu verfügen. Absolute Spezifität und höchste Empfindlichkeit wären das zu erreichende ideale Ziel. Wenn sich jedoch bis jetzt eine Reaktion durch relative Vollkommenheit einer dieser beiden Komponenten auszeichnete, so geschah das immer auf Kosten der anderen. Keine Methode leistete bisher beides zusammen. Es hat sich daher die Uebung herausgebildet, die Sera zu gleicher Zeit mit mehreren Methoden zu untersuchen um so grossmöglichste Reichweite und Spezifität zu gewährleisten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass bis heute keine Syphilisreaktion bekannt ist, die praktisch allen Ansprüchen genügt, sind alle Bestrebungen, die eine Verfeinerung der Diagnostik zum Ziele haben, zu begrüssen. Diese Erkenntnis hat zu einer Reihe von neuen Reaktionen geführt, die für die Serodiagnose der Syphilis als Fortschritte zu buchen sind. Besonders zu erwähnen wären, ausser Verfeinerungen der bestehenden älteren Methoden, die Verfahren von Kahn, Müller und Meinicke, die die Spezifität der Wa R. erreichen, sie aber an Empfindlichkeit noch übertreffen. Auch die von Sachs und Witebsky angegebene Citocholreaktion verdient besonderes Interesse, da sie sich in den bisher vorgenommenen Nachprüfungen den an sie gestellten Anforderungen gewachsen gezeigt hat. Die ersten Nachprüfer (Engelhardt und Kliewe) geben folgendes Urteil ab: „Die Citocholreaktion ist der Sachs-Georgi Reaktion, der Meinicke'schen Trübungsreaktion und der Wassermann'schen Reaktion hinsichtlich der Empfindlichkeit überlegen. In Bezug auf Spezifität ist sie diesen Reaktionen gleichgestellt, der M. T. R. jedoch überlegen. Die C. R. ist schnell und leicht anzustellen und abzulesen. Sie stellt deshalb eine wertvolle Bereicherung unserer serologischen Untersuchungsmethoden für die Syphilisdiagnose dar." Diese günstige Beurteilung fand bei späteren Nachprüfungen eine

volle Bestätigung. Auch die Anwendungsmöglichkeit auf die Liquordiagnostik hat sich in vollem Masse bestätigt.

Unter Berücksichtigung der bei der Wa R. und M.T.R. beobachteten Reaktionsschwankungen durch das Lagern der Sera war es nun für uns von grösster Wichtigkeit zu wissen, ob auch die „Citocholreaktion" derartige Schwankungen aufzuweisen hat. Bei einer „Schnellreaktion", die meist mit ganz frischem Serum angestellt werden dürfte, mussten durch das Lagern bedingte Reaktionsunterschiede natürlich zu Differenzen führen, die bei Unkenntnis dieser Möglichkeit leicht zu Diskreditierung der Reaktion Veranlassung geben könnten. Andererseits wäre das Fehlen von Reaktionsschwankungen als ein nicht zu unterschätzender Vorteil der Sachs- Witebsky Reaktion zu buchen. Wir machten es uns daher zur Aufgabe, zu prüfen, ob überhaupt und inwieweit die C. R. durch längeres Lagern des Serums beeinflusst wird.

Erfahrungen der beiden letzten Jahre, in denen im Laboratorium der Hautklinik auf derartige Reaktionsschwankungen besonders geachtet wurde, haben in Ergänzung der Engelhardt'schen Arbeit ergeben, dass inaktiviert aufbewahrte luetische Sera in viel stärkerem Masse Schwankungen zeigen als aktiv aufbewahrte. Hieran mag es auch liegen, dass über Divergenzen des Reaktionsausfalles bei Untersuchungen des gleichen Seras in verschiedenen Instituten nicht mehr berichtet wurde, da in diesen Fällen die Sera wohl meist aktiv über dem Blutkuchen verschickt, bzw. zur Aufbewahrung gelangten. In Ergänzung der uns oben gestellten Aufgabe richteten wir unser Augenmerk daher auch auf diesen Punkt. Alle Nachuntersuchungen wurden mit aktiv aufbewahrtem, über dem Blutkuchen aufbewahrten und inaktiv aufbewahrtem Serum angestellt. Die gleichen Fragen wurden in gleicher Versuchsausführung und Anordnung bei der „Lentocholreaktion" (Sachs - Georgi) überprüft. Dabei wurden die gleichen Sera in Parallelreihen untersucht nach der bekannten Orginaltechnik mit Orginal Sachs-Georgi Extrakten.

Bevor wir auf die angeschnittenen Fragen näher eingehen, soll über die Citocholreaktion kurz gesprochen werden! Der grundlegende Unterschied im experimentellen Aufbau der Citocholreaktion beruht gegenüber der Wa R., M. T. R. und S. G. R. darauf, dass durch Zusatz von Benzoeharz zu cholestearinierten Rinderherzextrakten, die Ausflockung derart verstärkt und beschleunigt wird, dass das Ergebnis nach kurzem Schütteln sofort erkennbar ist. Rein äusserlich imponiert die einfache Ausführung dieser Reaktion! Ihr Vorteil anderen Reaktionen gegenüber liegt in der Vermeidung von Fehlerquellen auf Grund komplizierter Versuchsanordnungen und in der Möglichkeit des sofortigen Ablesens der Ergebnisse. Andererseits aber glaubte man, dass die grosse Empfindlichkeit dieser Methode nur auf Kosten der Spezifität zu erreichen gewesen ist. Die Frage, inwieweit die Citocholreaktion die gleichzeitig mitüberprüften anderen Methoden an Reichweite und Spezifität übertrifft, soll nur kurz gestreift werden, da sie in der Arbeit von Engelhardt und Kliewe eingehender erörtert wurde. Die Versuchsanordnung wird nach Originalvorschrift folgendermassen gehandhabt:

1. Die Citocholextrakte werden durch Mischen von 1 Teil Extrakt mit 2 Teilen 0,85 % Kochsalzlösung rasch verdünnt. Die derart bereitete dreifache Verdünnung bleibt 10 Min. lang vor Gebrauch bei Zimmertemperatur stehen.
2. Zur Ausführung der Citocholreaktion werden 0,2 ccm durch halbstündiges Erhitzen auf 55° inaktivierten Serums mit 0,1 ccm der Extraktverdünnung gemischt. Diese Serumextraktgemische sollen wie bei der Lentocholreaktion (Sachs-Georgi) durch 5 – 10 Minuten langes Schütteln gründlich gemischt werden und bleiben sodann eine halbe Stunde bei Zimmertemperatur stehen. Darauf erfolgt Zusatz von 1,0 ccm 0,8 % Kochsalzlösung. Natürlich können die Mengen auch auf die Hälfte reduziert werden.
3. Die Ablesung erfolgt unmittelbar entweder makroskopisch oder in einem Agglutinoskop.

4. Die Citocholreaktion kann ohne weiteres als Mikromethode ausgeführt werden. Man mischt zu diesem Zweck 1 – 2 Teile inaktivierten Serums mit einem Teil der Extraktverdünnung auf dem Objektträger bzw. im Uhrschälchen und sorgt für rasche, gleichmässige Durchmischung. Das Ergebnis ist nach wenigen Minuten in ganz ähnlicher Weise wie eine Bakterienagglutination oder Blutgruppenbestimmung auf dem Objektträger zu bestimmen.

Unsere vergleichenden Untersuchungen wurden an 500 Fällen vorgenommen, über deren klinische Erscheinungen und Anamnese wir genauestens unterrichtet waren. Es befanden sich darunter in 26 % Sera von Luesfällen, bei denen es sich in einem grösseren Prozentsatz um nach Wassermann oder Meinike nicht komplett positive Reaktionsausfälle handelte. Es schienen uns derartige Fälle zur Beantwortung unserer Fragestellung besonders aufschlussreich.

Die Blutentnahmen erfolgten morgens beim nüchternen Patienten. Nach 4 – 6 stündigem Aufenthalt im Kühlschrank wurde ein Teil des klaren Serums in 2 Röhrchen abgegossen, der Rest verblieb auf dem Blutkuchen im Eisschrank. Von dem Serum in den beiden Röhrchen wurde das eine $^1/_2$ Stunde bei 55^0 inaktiviert und so zum Versuch benutzt. Der Rest wurde zur Wiederholungsreaktion in aktivem Zustand aufbewahrt. Das zweite Röhrchen mit dem aktiven Serum gelangte ebenfalls zur Aufbewahrung im Kühlschrank. Zu der Wiederholung der Reaktionen 4 – 5 Tage später standen uns also von den gleichen Fällen Sera in inaktivem und aktivem Zustand, das vom Bluttkuchen getrennt aufbewahrt worden war, und aktiv über dem Blutkuchen aufbewahrte Sera zu Verfügung.

Gleichzeitig mit der Citochol- und Sachs-Georgi Reaktion wurden am Tage der Blutentnahme die Wa R. (Orginalmethode) und die Meinicke Reaktion (III Mod) als Kontrollen angestellt. Die Ablesung der Ergebnisse erfolgte bei der Citochol-Reaktion unmittelbar nach Anstellung der Reaktion als Flockungsreaktion und 12 – 18 Stunden später

als Klärungsreaktion, um etwa auch hier auftretende Differenzen feststellen zu können. Ueber das Ablesen der Ergebnisse soll Folgendes erwähnt werden: Einwandfrei positive Seren sind an der starken Ausflockung ohne weiteres makroskopisch erkenntlich. Zur Erkennung schwach positiver Seren benutzt man sicherer ein Agglutinoskop, um die Ausflockung von hauchartigen, feinstkörnigen Trübungen, wie sie ab und zu auch in negativen Sera vorkommen, unterscheiden zu können. Zur Unterscheidung von derartigen unspezifischen Flockungen, wie sie ja auch von anderen Reaktionen her bekannt sind, werden Parallelversuche angesetzt, in denen anstelle des Extraktzusatzes ein entsprechender Alkohol- oder Formolzusatz verwandt wird. Die Beurteilung der Ergebnisse erfordert insbesondere in zweifelhaften Fällen eine gewisse Erfahrung.

Bevor wir auf die auch bei der Cito- und Lentocholreaktion beobachteten Reaktionsschwankungen eingehen, soll auf die Schwankungen anderer Reaktionen – bedingt durch das Lagern – etwas näher eingegangen werden. Nach Seifert und Rasp treten derartige Reaktionsänderungen bei der Wa R. in 34 % auf, nach Engelhardt unter möglichster Vermeidung aller technischen Fehlerquellen in 10,9 %. Ueber Reaktionsschwankungen durch das Lagern der Sera bei den Trübungs- und Flockungsreaktionen liegen bisher Untersuchungen nur von Engelhardt vor, der bei der M.T.R. III Mod. derartige Schwankungen in 6,6 % feststellen konnte. Bezieht man die Zahlen nur auf die untersuchten positiven Luesfälle, – was richtiger ist, da ja Schwankungen nur bei Luessera vorkommen, – so kommt man zu wesentlich höheren Prozentzahlen, 32,7 bzw. 19,8 %. „Im Sinne einer Reaktionsverstärkung reagierten bei der Wiederholungsuntersuchung nach Meinicke nur 3 Seren (0,7 %), nach Wassermann jedoch 36 (8,8 %). Bei der Abschwächung der Reaktionen war es umgekehrt, – hier stellt die M. R. mit 24 gegen 9, also mit 5,9 % gegen 2,2 % bei der Wa R. an der Spitze. Es kann also bei der Wa R. in 0,7 % der Fälle vorkommen,

dass eine, bei der ersten Untersuchung negative Reaktion, bei der Wiederholungsuntersuchung nach einigen Tagen positiv wird. Bei der M. R. konnte etwas Derartiges nie beobachtet werden. Andererseits kommt es aber bei beiden Reaktionen nie vor, dass bei der ersten Untersuchung positive Reaktionen bei der Wiederholung vollkommen negativ werden. Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen Krankheitsbild und Reaktionsschwankung lässt die wichtige Tatsache erkennen, dass nur Syphilitikerserum durch das Aufbewahren Veränderungen erleidet, die zu Reaktionsschwankungen führen können. Bei luesfreien Personen kommen Reaktionsschwankungen nicht zur Beobachtung." Nach dem Gesagten würde eine von derartigen Schwankungen nicht betroffene Reaktion einen Fortschritt in der Serodiagnose der Lues darstellen.

Von den von uns untersuchten 500 Sera scheiden 364 mit sämtlichen Reaktionen übereinstimmend negativen Untersuchungen aus der Besprechung aus, da Reaktionsschwankungen bei nicht luetischen Sera bei der Cito- und Lentocholreaktion ebensowenig vorkommen, wie bei der Wa R. und M. T. R. 30 Sera, die in allen Reaktionen ein gleichsinnig stark positives Ergebnis ohne jede Schwankung bei der Wiederholungsuntersuchung aufweisen, können ebenfalls aus den Betrachtungen herausgelassen werden. Es bleiben somit noch 106 Fälle, deren Ergebnisse in den folgenden Tabellen genau aufgezeichnet sind (Protokolle S. 10 – 15).

Die Ergebnisse der Citocholreaktion sind so angegeben, wie sie nach 12 – 18 Stunden bei der zweiten Ablesung erhalten wurden. Das geschah deshalb, weil uns die genaue Bestimmung des Reaktionsausfalls nach verschiedenen Stärken sofort nach Anstellung der Reaktion etwas unsicher und von der subjektiven Auffassung allzusehr abhängig schien. Es stellte sich jedoch bald heraus, dass wesentliche Unterschiede zwischen erster und zweiter Ablesung nicht beobachtet wurden. Die angegebenen Prozentzahlen haben also mit unwesentlichen Unterschieden auch Geltung für die Reaktionsschwankungen, mit denen bei der vorgeschriebenen sofortigen

Ablesung der Schnellreaktion gerechnet werden muss. Da es - unserer Meinung nach nicht mit Recht – vielfach üblich ist, der Reaktionsstärke therapeutische oder diagnostische Bedeutung beizumessen, so haben wir auch kleine Schwankungen, die in vielen Fällen sicher durch subjektiv bedingte Fehlerquellen beim Ablesen bedingt sind, mit in die Tabellen aufgenommen. Wenn die Prozentzahl der Schwankungen dadurch höher wurde, so haben wir doch den Vorteil, dass der Ablesungsfehler bei sämtlichen Ergebnissen der gleiche ist und eine Vergleichsmöglichkeit geschaffen wird.

Verstärkungen des Reaktionsausfalles nach 4 - 5tägigem Lagern bei der

Verstärkung von ...	auf ...	Citocholreaktion Aktiv	Inaktiv	Inaktiv ü. Blutkuchen	Lentocholreaktion Aktiv	Inaktiv	Inaktiv ü. Blutkuchen
(−)	auf ±	–	–	–	3	1	1
(−)	„ +	–	–	–	–	1	3
±	„ +	–	1	1	2	1	1
±	„ ++	1	–	–	–	–	1
+	„ ++	6	2	5	4	4	5
+	„ +++	1	–	3	2	2	3
++	„ +++	11	6	11	11	4	6

Abschwächungen des Reaktionsausfalles nach 4 - 5-tägigem Lagern bei der

Abschwächungen von ...	auf ...	Citocholreaktion Aktiv	Inaktiv	Inaktiv ü. Blutkuchen	Lentocholreaktion Aktiv	Inaktiv	Inaktiv ü. Blutkuchen
+++	auf ++	7	21	4	9	17	9
+++	„ +	1	1	2	1	3	1
+++	„ ±	–	–	–	2	1	3
++	„ +	4	7	5	9	14	9
++	„ ±	–	2	–	1	–	1
++	„ (−)	–	–	–	–	2	–
+	„ ±	2	–	2	4	6	4
+	„ (−)	1	2	1	–	–	1
±	„ (−)	1	1	1	–	1	–

	Citocholrebaktion Luessrera				Lentocholreaktion b. Luessera			
	angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als			angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als		
		aktives Serum	inaktives Serum	aktives Serum üb. dem Blutkuchen		aktives Serum	inaktives Serum	aktives Serum üb. dem Blutkuchen
1.	+++	++−	++−	+++	+++	+++	++−	++−
2.	++−	+++	+++	+++	+	±	±−	±−
3.	++	++	++−	++−	++	+−	+−	+−
4.	+++	+++	++−	+++	+++	+++	++−	+++
5.	+++	+++	+++	+++	+++	±−	±−	±−
6.	+++	++−	+++	++−	+++	++−	++−	+++
7.	++−	+++	+++	+++	++−	+++	++−	++−
8.	+++	+++	+++	+++	+++	++−	++−	++−
9.	+++	+++	++	+++	+++	++−	++−	++−
10.	+−−	±−−	−	±	−−−	±−	±−	±−
11.	++−	+++	+++	+++	++−	+++	++−	++−
12.	+++	+++	+++	+++	+++	++−	++−	++
13.	+++	+++	+++	+++	+++	++	++−	++−
14.	+++	+++	++−	+++	++−	+−	+−	+−
15.	+++	+−−	++−	+++	+−	±−	+−	+−
16.	+++	+++	+++	+−−	++−	+++	+−	+++
17.	++−	+−+	++−	+++	+−−	+++	+++	+++
18.	+++	+++	+++	++−	++−	+++	+++	+++
19.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
20.	+++	+++	+++	+++	++−	+	+	++−
21.	+++	+++	+++	+++	+++	±−	+−	±−
22.	+++	+++	++	+++	+++	+	++−	++−
23.	++−	+++	+++	+++	+	++	++	+++
24.	+++	+++	++−	+++	++−	+++	++	++−

	Citocholrebaktion Luessrera				Lentocholreaktion b. Luessera			
	angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als inaktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum üb. dem Blutkuchen	angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als inaktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum üb. dem Blutkuchen
25.	+++	+++	++–	+++	+++	+– –	++–	++–
26.	++–	+++	+– –	+++	+++	++–	+– –	++–
27.	+– –	++–	+– –	++–	– – –	± – –	+– –	+– –
28.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++ –
29.	+++	+++	++–	+++	++–	++–	+++	++–
30.	++ –	++–	++–	++ –	+–	+– –	+– –	+– –
31.	+– –	++–	++ –	++–	+– –	+– –	++–	+– –
32.	++–	++–	++–	+++	++–	+++	++–	++ +
33.	+++	+++	+++	+++	++–	+++	+++	+++
34.	++–	++–	+– –	++ –	+–	+– –	– – –	+– –
35.	+++	++ +	+++	+++	++ –	+++	+– –	++–
36.	++–	+– –	+– –	++–	++–	± – –	+– –	+– –
37.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
38.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
39.	+++	+++	+++	+++	+++	++–	– – –	+– –
40.	+++	++–	++–	+++	+– –	+– –	+++	+– –
41.	++–	+– –	+– –	+– –	++–	++–	+++	++–
42.	+++	+++	++–	+++	+++	+++	+++	+++
43.	+++	+++	++–	++–	+++	+++	++–	++–
44.	+++	+++	++–	+++	+++	+++	++–	± – –
45.	+++	+++	+++	+++	+++	++	++–	+++
46.	+++	+++	+++	+– –	+++	++–	++–	++–
47.	++–	++–	++–	+– –	++–	++–	+++	++–
48.	+++	+++	+++	++ +	+++	+++	++–	+ ++

	Citocholrebaktion Luessrera				Lentocholreaktion b. Luessera			
	angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als			angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als		
		aktives Serum	inaktives Serum	aktives Serum üb. dem Blutkuchen		aktives Serum	inaktives Serum	aktives Serum üb. dem Blutkuchen
49.	++−	+−−	++−	+++	++−	++−	++−	++−
50	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
51.	++−	++−	++−	++−	+−−	±−−	+−−	++−
52.	++−	++−	++−	++−	++−	++−	++−	+++
53.	++−	++−	+−	+−	+−−	+−−	±−−	±−−
54.	+++	+++	+++	+++	++−	++−	+−−	++−
55.	++−	+++	±−−	+++	±−−	+−−	−−−	++−
56.	±−−	++−	±−−	±−−	±−−	+−−	+−−	+−−
57.	+−−	++−	+−−	+++	−−−	±−−	−−−	+−−
58.	+−−	+++	+−−	+++	+−−	+++	+−−	+++
59.	+−−	−−−	−−−	−−−	−−−	−−−	−−−	−−−
60.	++−	+−−	++−	++−	+−−	+−−	±−−	++−
61.	±−−	−−−	−−−	−−−	−−−	−−−	−−−	−−−
62.	+++	+++	++−	+++	++−	++−	+−−	++−
63.	++−	+++	++−	++−	+++	+++	+−+	+++
64.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++−	+++
65.	+++	+++	++−	+++	+−−	++−	+−−	+−−
66.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++−	+++
67.	+++	++−	++−	+++	+−−	+−−	±−−	±−−
68.	+++	+++	+++	+++	+−−	+−−	+−−	+−−
69.	+++	+++	++−	+++	++−	+−−	+−−	+−−
70.	+−−	++−	+−−	+−−	++−	++−	+−−	+−−
71.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
72.	+++	++−	++−	++−	++−	++−	++−	+−−

	Citocholreaktion Luessrera				Lentocholreaktion b. Luessera			
	angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als			angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als		
		aktives Serum	inaktives Serum	aktives Serum üb. dem Blutkuchen		aktives Serum	inaktives Serum	aktives Serum üb. dem Blutkuchen
73.	++	+	±	++	++	++	++	++
74.	++	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++
75.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
76.	+++	++	++	+++	+++	++	++	++
77.	+++	++	++	+++	+	+	+	+
78.	++	+++	++	+++	++	++	+	++
79.	++	+++	+	+	++	+		±
80.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	++
81.	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++
82.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
83.	+++	++	+++	+++	++	+++	++	++
84.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
85.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
86.	+++	+++	+++	+++	++	++	++	++
87.	+++	+++	++	+++	++	+++		+++
88.	+	++	++	++	+	+	++	++
89.	+++	+++	+++	+++	+	±	+	++
90.	+	+	+	+++	++	+	+	++
91.	++	+++	+++	+++	+	++	++	++
92.	±	±	+	+	+	+		+
93.	+	++	+	++	+	++	+	+
94.	+++	+++	+++	+++	+	±	±	±
95.	+	+	+	±	±	±	±	±
96.	+	+	+	+	+	+	±	+

	Citocholreaktion b. Luessera				Lentocholreaktion b. Luessera			
	angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als inaktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum üb. dem Blutkuchen	angestellt am Tag der Blutentnahme	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als inaktives Serum	angestellt 4 – 5 Tage nach Aufbewahrung als aktives Serum üb. dem Blutkuchen
97.	+−−	++−	+−−	+−−	+−−	+−−	+−−	+−−
98.	++−	++−	+−−	++−	++−	++−	+−−	+−−
99.	+++	+++	+++	++−	+++	+++	+++	+++
100.	+++	+++	++−	+++	++−	+−−	+−−	+−−
101.	+−−	+−−	+−−	++−	−−−	−−−	−−−	−−−
102.	+−−	±−−	+−−	+−−	−−−	−−−	−−−	−−−
103.	++−	+++	+−−	+−−	−−−	−−−	−−−	−−−
104.	+++	+++	++−	+++	++−	+−−	+−−	+−−
105.	+++	+++	+++	+++	++−	+++	+−−	+++
106.	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++−	+++
107	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++−	+++

Anmerkung:

− negativ
± zweifelhaft
\+ schwach positiv
++ deutlich positiv
+++ stark positiv

Sämtliche in den Protokollen angegebenen Schwankungen sind in den beiden vorstehenden Tabellen zusammengestellt. Ohne zunächst ins Einzelne zu gehen, interessieren uns zunächst die Gesamtzahlen der beobachteten Schwankungen bei jeder der beiden Reaktionen. Die Citocholreaktion lässt zwischen erster Untersuchung und der Wiederholungsuntersuchung Schwankungen erkennen:

a) Bei Aufbewahrung der Sera in aktivem Zustande in 35 von 136 Luessera = 25,7 %,

b) Bei Aufbewahrung der Sera in inaktivem Zustande in 43 von 136 Luessera = 31,8 %,

c) Bei Aufbewahrung der Sera über dem Blutkuchen in 35 von 136 Luessera = 25,7 %.

Die Lentocholreaktion lässt zwischen erster und Wiederholungsuntersuchung Schwankungen erkennen:

a) Bei Aufbewahrung der Sera in aktivem Zustande in 48 von 136 Luessera = 35,3 %,

b) Bei Aufbewahrung der Sera in inaktivem Zustande in 57 von 136 Luessera = 41,9 %,

c) Bei Aufbewahrung der Sera über dem Blutkuchen in 48 von 136 Luessera = 35,3 %.

Beim Vergleich dieser Zahlen miteinander stellt sich heraus, dass die aktiv aufbewahrten Sera Schwankungen in fast gleichem Prozentsatz aufweisen, dass aber die Schwankungsprozentzahl bei den inaktiv aufbewahrten Sera ebenfalls nicht wesentlich höher ist. Wir können also aus dieser Art des Vergleichs nur entnehmen, dass

a) Schwankungen bei beiden Reaktionen vorkommen,

b) inaktiv aufbewahrte Sera höhere Schwankungszahlen aufweisen als aktiv aufbewahrte.

Gehen wir näher auf die Stärke der beobachteten Schwankungen ein – einerlei ob im Sinne einer Verstärkung oder Abschwächung – so können wir die wichtige Tatsache

feststellen, dass bei der Citocholreaktion Schwankungen, die zu Irrtümern in der Diagnosestellung Anlass geben könnten, nicht vorkommen. Einmal positive Sera bleiben positiv, negative bleiben negativ. Reaktionsschwankungen, wie sie bei der Wa R. in einem – wenn auch nur geringen Prozentsatz vorkommen – einmal positiv, einmal negativ – wurden nie beobachtet. Nicht ganz so einwandfrei sind die Ergebnisse bei der Lentocholreaktion, da es hier bei der Aufbewahrung des Serums in inaktivem Zustand vorkommen kann (2 Fälle), dass ein bei der ersten Untersuchung „deutlich positives" Serum bei der Wiederholungsuntersuchung negativ reagiert. Ebenso wurde beobachtet, dass „sehr stark positive" Sera sich durch das Lagern so stark abschwächen, dass die Wiederholungsuntersuchung nur als „zweifelhaft" bezeichnet werden konnte. Die Abschwächungen wurden sowohl bei den aktiv als auch bei den inaktiv aufbewahrten Sera festgestellt. Auf diesen Punkt ist später noch näher einzugehen. Der weitaus höchste Prozentsatz der beobachteten Schwankungen (bis über 90 %) entfällt jedoch auf geringe Unterschiede in der Reaktionsstärke, wodurch Irrtümer in der Diagnosestellung nicht zustande kommen konnten. Ueberhaupt hat die Frage der Reaktionsschwankungen durch das Lagern ein mehr wissenschaftliches Interesse, da ja bei der modernen Laboratoriumstechnik neben der Wa R. immer eine oder mehrere Trübungs- bzw. Flockungsreaktionen angestellt zu werden pflegen.

Es kann als feststehend angenommen werden, dass die Wa R. durch das Lagern der Sera – wenn die Reaktion Schwankungen aufweist – in den meisten Fällen eine Verstärkung erfährt. Bei der bis jetzt als einzigsten daraufhin geprüften Trübungsreaktion (M. T. R. III Mod.) liegen die Verhältnisse umgekehrt, wodurch sie eine vollkommene Ergänzung der Wa R. darstellt. Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen nahmen auf das „Wie?" der Aufbewahrung, ob aktiv oder inaktiv, keine Rücksicht. Die Beobachtungen Engelhardt's liessen daran denken, dass besonders in-

aktiv aufbewahrte Sera Schwankungen unterworfen sind. Aus der summarischen Betrachtung der gesamten beobachteten Reaktionsschwankungen konnte ein bestätigender Schluss nicht gezogen werden. Anders liegen die Verhältnisse jedoch, wenn die Abschwächungen und die Verstärkungen im Reaktionsausfall gesondert betrachtet werden. Hierbei zeigen die beiden aktiv aufbewahrten Sera sowohl bei der Citochol- als der Lentocholreaktiou fast gleiche Prozentzahlen, wenn man sie miteinander vergleicht.

Das aktiv ohne Blutkuchen aufbewahrte Serum reagiert bei der Wiederholungsuntersuchung nach Sachs-Witebsky 16mal schwächer und 20mal stärker, das aktiv über dem Blutkuchen aufbewahrte Serum 15mal schwächer und 20mal stärker. Grosse Unterschiede finden sich hier ebensowenig wie bei der Lentocholreaktion, bei der die entsprechenden Zahlen 26 und 22 bzw. 28 und 20 betragen. Bei der Betrachtung der Reaktionsschwankungen inaktiviert aufbewahrter Sera zeigt sich jedoch einwandfrei die Tatsache, dass bei beiden Reaktionen das Verhältnis der Abschwächungen zu den Verstärkungen ein wesentlich anderes ist als bei Aufbewahrung in aktivem Zustande. Unter 43 beobachteten Schwankungen bei der C. R. finden sich 34 Abschwächungen gegenüber 9 Verstärkungen, bei der L. R. unter 57 Schwankungen 44 Abschwächungen und nur 13 Verstärkungen. Während das Verhältnis der Abschwächungen zu den Verstärkungen bei den aktiv aufbewahrten Sera ungefähr wie 1 : 1 ist, beträgt es bei den inaktivierten Sera ungefähr 1 : 3,5. Es kann daraus ohne weiteres der Schluss gezogen werden, dass die Aufbewahrung des Serums in inaktiviertem Zustande beide Reaktionen in einem erheblichen Prozentsatz abzuschwächen imstande ist. Aber auch diese an und für sich interessante Feststellung dürfte für die Praxis nicht von allzugrosser Wichtigkeit sein. Es wird sich jedoch empfehlen, Sera, die zu Wiederholungsuntersuchungen aufbewahrt werden sollen, immer in aktivem Zustand aufzubewahren, da dann die möglichen Reaktionsabschwächungen – Verstärkungen

sind ja eher erwünscht – da sie spezifisch sind – auf ein Mindestmass herabgesetzt sind.

Ganz kurz sollen am Schlusse der Abhandlung die einzelnen Reaktionsergebnisse vergleichend betrachtet und einige Fälle angeführt werden, die ihre Reichweite gut erkennen lassen!

Bei allen stark positiven Fällen stimmten Methoden in der Stärke der Reaktion überein. Bei weitaus den meisten mittelstark und schwach positiven Sera wurde der stärkste Ausfall bei der C. R. beobachtet. Und zwar ergibt die Zusammenstellung im einzelnen folgendes:

64 mal reagierte die C. R. stärker als die S. G. R., die S. G. R. stärker als die C. R. in nur 17 Fällen.

57 mal reagierte die C. R. stärker als die Wa R., die Wa R. stärker als die C. R. in nur 19 Fällen.

48 mal reagierte die C. R. stärker als die M. T. R., die M. T. R. stärker als die C. R. in nur 23 Fällen.

Im Gegensatz dazu stehen vergleichend die übrigen drei Reaktionen in ihrer Reaktionsstärke etwa auf gleicher Stufe.

39 mal reagierte die S. G. R. stärker als die Wa R., Wa R. stärker als die S. G. R. 31 mal.

35 mal reagierte die M. T. R. stärker als die S. G. R., S. G. R. stärker als die M. T. R. 24 mal.

16 mal reagierte die Wa R. stärker als die M. T. R., M. T. R. stärker als die Wa R. 18 mal.

In Bezug auf die Intensität des Reaktionsausfalles bei den verschiedenen Methoden kann folgendes gesagt werden:

Am längsten zeigt die C. R. eine überstandene Lues an, dann folgt die M. T. R. III Mod., während diesen beiden Reaktionen die S. G. R. und die Wa R. etwa auf gleicher Stufe nachfolgen. Nach den Ergebnissen an dem allerdings relativ kleinen Material schneidet die C. R., was die Schärfe der Reaktion bei abklingender Infektion angeht, am besten ab. Diese Tatsache wird durch die folgenden Reihenuntersuchungen bestätigt.

F 1. Lues recens.

Datum	Citocholreaktion	Sachs-Georgi	Wassermann	Meinicke
27. 3. 29.	+++	+++	+++	+++
3. 4. 29.	+++	+++	+++	+++
9. 4. 29.	+++	+++	++-/+++	+--/++-
16. 4. 29.	++-	+--	+-- ±--	+-- ±--
23. 4. 29.	+--	±--	---	---
26. 4. 29.	±--	---	---	---

K 1. Lues recens.

Datum	Citocholreaktion	Sachs-Georgi	Wassermann	Meinicke
19. 3. 29.	+++	+++	+--	++-
27. 3. 29.	+++	+++	+++	++-/+++
3. 4. 29.	+++	+++	+++	+++
9. 4. 29.	+++	++-	++-/+++	++-
16. 4. 29.	+++	+--	+--	+-- ±--
23. 4. 29.	++-	---	---	---
26. 4. 29.	+--	---	---	---

Schm. Lues recens.

Datum	Citocholreaktion	Sachs-Georgi	Wassermann	Meinicke
2. 7. 29.	+++	+++	+++	+++
1. 11. 29.	++-	+--	---	±--/++-
12. 11. 29.	+--	±--	---	±--
22. 11. 29.	+--	---	---	---

B. Lues recens.

Datum	Citocholreaktion	Sachs-Georgi	Wassermann	Meinicke
1. 10. 29.	+++	+++	+++	+++
4. 10. 29.	+++	+++	+++	+++
18. 10. 29.	+++	+++	+++	++-/+++
25. 10. 29.	+++	+++	+--/++-	++-
5. 11. 29.	++-	+--	+--/++-	±--
12. 11. 29.	+--	+--	±--	---
22. 11. 29.	+--	---	---	---

Zusammenfassung.

Sowohl bei der Citocholreaktion als auch bei der Lentocholreaktion werden durch das Lagern der Sera bedingte Reaktionsschwankungen beobachtet. Die beiden Reaktionen zeigen, wenn man sie mit inaktiviert aufbewahrten Sera anstellt, eine Tendenz zur Reaktionsabschwächung. Werden die Sera aktiv aufbewahrt, so werden graduelle Abschwächungen und Verstärkungen bei der Wiederholungsuntersuchung in fast gleichem Prozentsatz beobachtet. Zu Irrtümern in der Diagnosestellung geben die Schwankungen keinen Anlass. Es empfiehlt sich jedoch, Sera, die zu Wiederholungsuntersuchungen aufbewahrt werden sollen, immer in aktivem Zustand aufzubewahren, da dadurch die möglichen Reaktionsabschwächungen – Verstärkungen sind spezifisch und daher erwünscht – auf ein Mindestmass herabgesetzt werden.

Die Citocholreaktion zeigt bei abklingenden Infektionen am häufigsten ein positives Ergebnis, d. h. sie zeigt eine luetische Erkrankung noch an, wenn die Sachs-Georgi Reaktion, die Meinicke Trübungsreaktion und die Wa R. schon negativ geworden sind.

Herrn Professor Dr. Jesionek und Herrn Priv. Doz. Dr. Engelhardt danke ich für die Uebernahme des Referates. Des weiteren spreche ich meinen Dank aus für die Erlaubnis zur Benutzung des Laboratoriums der Hautklinik und die Anleitung und Förderung, die Herr Priv. Doz. Dr. Engelhardt der vorliegenden Arbeit hat angedeihen lassen.

Schrifttum.

1. **Engelhardt, W.** Derm. Wschr. Bd. 84, Nr. 10.
2. **Gross, W.** Münch. Med. Wschr. 1929, Nr. 26.
3. **Gross, H. und Oelrichs,** Klin. Wschr. 1929, S. 1537.
4. **Kliewe u. Engelhardt,** Münch. Med. Wschr. 1929, S. 657.
5. **Klopstock, E.** Derm. Wschr. Bd 87, Nr. 37, S. 1334.
6. **Sachs und Witebsky** Klin. Wschr. 1928, S. 1233.
   „ „ 1929, S. 210.
   „ „ 1929, S. 1958.

Lebenslauf.

Ich, Karl Kolb, wurde am 26. 11. 1906 in Giessen geboren. Zuerst besuchte ich in Aachen die Vorschule des Kaiser Wilhelm-Gymnasiums und trat noch vor Ablauf des ersten Schuljahres infolge Versetzung meines Vaters in die Vorschule des Realgymnasiums zu Giessen ein. An dieser Anstalt bestand ich Ostern 1925 das Matur. Ich widmete mich dann in Giessen dem Studium der Medizin und bestand dort nach 4 Semestern 1927 das Physikum. Im S. S. 27 und W. S. 27/28 verweilte ich noch in Giessen, um im S. S. 28 mein Studium in München fortzusetzen. Die restlichen 3 Semester bis einschliesslich W. S. 29/30 verbrachte ich wieder in Giessen und schloss mein Studium dort am 2. Juni 1930 mit der ärztlichen Prüfung ab.